

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



(2,000円)

特許 (ハ)

昭和57年12月26日

特許庁長官 殿

1 発明の名称
ピリジン誘導体の製造法

2 発明者
前田 量三 (ほか1名)

3 特許出願人 郵便番号 541
大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地
(192) 塩野製薬株式会社
代表者 吉利 一雄

4 代理人 郵便番号 553
大阪市福島区豊洲上2丁目4番地
塩野製薬株式会社特許部 (電話 06-458-3861)
弁護士 (4703) 岩崎 光 剛

5 添付書類の目録

- (1) 明細書 / 通
 - (2) 委任状 / 通
 - (3) 願書副本 / 通
- 50 001570

式表

明 細 書

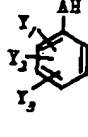
1 発明の名称
ピリジン誘導体の製造法

2 特許請求の範囲

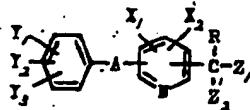
一般式 (I) で示される化合物またはそのB
オキシドに一般式 (II) で示される化合物を反応
させ、さらに必要に応じて加水分解および/または
脱炭酸反応に付して一般式 (III) で示される化
合物またはそのB-オキシドを得ることを特徴と
するピリジン誘導体の製造法。



(I)



(II)



(III)

(式中、A は酸素または硫黄を表わし、B は水素

19 日本国特許庁
公開特許公報

①特開昭 51-80862
③公開日 昭51.(1976) 7.15
②特願昭 50-1470
④出願日 昭49.(1974) 2.24
審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号 5847 44
7206 44 5847 44
5847 44
5847 44

⑤日本分類

16 E431
J0 9/103.31
J0 H22
J0 H24
J0 H111.f

⑥Int.Cl?

C07D213/624
A61K 31/44

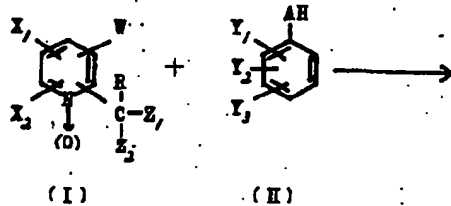
またはアルキル基を表わし、Wはハロゲンまたは
2位もしくは4位のニトロ基を表わし、Xおよび
X'はそれぞれ水素、アルキル基または前者が結合
して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、Y,
Y'およびY''はそれぞれ水素、アルキル基、アルコ
キシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ
基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、
水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基または
ハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基が結
合して脂環または芳香環を形成してもよく、Z'お
よびZ''はそれぞれシアノ基、カルバモイル基、カ
ルボキシ基またはカルボン酸エステル基を表わし、
Z'は水素、シアノ基、カルバモイル基、カルボキ
シ基またはカルボン酸エステル基を表わす。)

3 発明の詳細な説明

本発明はピリジン誘導体の製造法に関し、その
目的は優れた抗炎症作用、抗リウマチ作用および
鎮痛作用を示し、医薬あるいはその合成中間体と
して有用なピリジン誘導体を得る点にある。

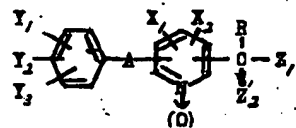
本発明方法の要旨はニトロもしくはハロゲンピ

ピリジン誘導体またはそのW-オキシドにフェノール類またはチオフェノール類を反応させて、さらに必要に応じて加水分解および/または脱炭酸反応に付してフェニルピリジン誘導体またはチオフェニルピリジン誘導体あるいはそれらのW-オキシドを得る点にあり、下記的一般式によつて示される。



(I)

(II)



(III)

(式中、Aは酸素または硫黄を表わし、Rは水素またはアルキル基を表わし、Wはハロゲンまたは2位もしくは4位のニトロ基を表わし、Xおよび

がニトロ基で置換されているピリジン誘導体またはそのW-オキシドに、フェノール類またはチオフェノール類(II)を反応させて、得られた化合物を必要に応じて加水分解および/または脱炭酸反応に付し、一般式(III)で表わされるピリジン誘導体を得る方法を提供するものである。

本発明方法の原料化合物の一つであるピリジン誘導体またはそのW-オキシド(I)は上記したようなマロン酸基をピリジン環の任意の位置に有し、さらにハロゲンまたはニトロ基で置換されているが、その上に同一または相異なる1~2個のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチル基など)で置換されていてもよいし、ピリジン環がベンゼン環のような芳香環またはシクロペンタン環もしくはシクロヘキサン環のような脂環と縮合していてもよい。反応させるフェノール類またはチオフェノール類(II)はアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチル基など)、アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基など)、カル

特開 昭51-80862(2)

X₁はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは芳香環を成し、Y₁、Y₂およびY₃はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシロキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基が結合して脂環または芳香環を形成してもよく、ZおよびZ₁はそれぞれシアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エステル基を表わし、Z₂は水素、シアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エステル基を表わす。)

すなわち、本発明は一般式(I)で示されるように、その一方もしくは両方のカルボキシ基がシアノ基もしくはカルバモイル基で置き換えられたりエステル化されていてもよいマロン酸基またはそのマロン酸のα位がアルキル基で置換されていてもよいマロン酸基を有し、かつその任意の位置がハロゲン(例えば、臭素、塩素、フッ素など)で置換されているかまたはその2位もしくは4位

バモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシロキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチルオキシ基など)、アシルアミノ基(例えば、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリーールアシルアミノ基など)およびハロゲン(例えば、塩素、臭素、フッ素など)から選ばれた同一または相異なる1~3個の置換基を有していてもよい。またベンゼン等の芳香環または、シクロヘキサン、シクロペンタンなどの脂環を縮合環として有していてもよい。

本発明方法は塩基性物質(例えば、水酸化アルカリ、~~水酸化ナトリウム~~、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、酢酸アルカリなど)の存在下あるいは不存在下にピリジン誘導体またはそのW-オキシド(I)にフェニル化合物(II)を縮合させることにより実施される。反応は通常無溶媒下あるいは不活性溶媒(例えば、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロベンゼン、メタノール、エタノ



ールなど)中、室温ないし溶解の沸点程度の温度において実施される。なお、フェノール類を反応に供する場合には触媒として酸化第二銅、銅粉などの金属触媒を用い反応を促進することを考慮してもよい。また液状の原料化合物を用いる場合には反応触媒とかわさせることも可能である。

上記反応工程により得られたフェノキシピリジン誘導体、フェニルチオピリジン誘導体あるいはそのγ-オキシドはさらに必要に応じて加水分解反応および/または脱炭酸反応に付される。

ここで行われる加水分解反応はニトリル化合物、アミド化合物またはエステル化合物を対応するカルボン酸に変換する際に通常用いられる方法を踏襲すればよく、水またはその他の含水溶液中で、酸(例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸など)またはアルカリ(例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど)を用いて室温または加熱下に行われる。

脱炭酸反応はマロン酸基の一方のカルボキシ基の脱離を所望する場合に実施される。場合によつ

例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど)、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することができる。

本発明の目的化合物であるピリジン誘導体およびそのγ-オキシド(I)ならびにその塩類は優れた抗炎症作用、抗リウマチ作用および鎮痛作用を示し、医薬またはその中間体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するときは、錠剤、カプセル剤、粉剤などとしての経口投与または注射剤、坐薬、塗布薬などとしての非経口投与のいずれの方法も採用しうる。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

実施例1

ジエチル(2-メチル-2-(6-ニトロ-3-ピリジル)マロネート)2.2g、4-イソプロピルフェノール1.2gおよび炭酸カリウム粉末1.6gをジメチルホルムアミドに懸濁し、かきまぜながら130°Cで6時間反応させる。溶液を留去後残渣に氷水を加えベンゼンで抽出する。抽出液を

ては、上記加水分解処理に際して脱炭酸反応が同時に進行し、改めて脱炭酸処理をする必要がない場合もあるが、加熱などの常套手段によりカルボキシ基/個の脱離が容易に行なわれる。

なお、原料化合物としてγ-オキシドを用いるがγ-オキシドを目的化合物としない場合は各工程の前後で適宜還元し対応するピリジン誘導体に変換することを考慮すればよく、また逆にγ-オキシドを所望する場合は適宜酸化反応に付せばよい。またベンゼン環上あるいはピリジン環上の置換基が縮合反応、加水分解および脱炭酸処理により影響を受ける場合は処理前における保護基の導入あるいは処理後の再修飾など通常の化学反応で用いられる方法により所望する目的物を得ることができる。

かくして得られたピリジン誘導体またはそのγ-オキシドがカルボキシ基を有する場合は、さらに分離、精製または製剤化などの種々の目的に応じて、これを適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土金属塩(

10%水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄後乾燥し溶液を留去する。油状残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し30%ベンゼン/ヘキサン、60%ベンゼン/ヘキサン、67%ベンゼン/ヘキサンおよび20%エーテル/ベンゼンよりジエチル(2-メチル-2-(6-(4-イソプロピルフェニルオキシ)-3-ピリジル)マロネート)8.5gを得る(収率63%)。mp_{lit} 143-165°C。

本品を20%水酸化カリウム水溶液90mlとエタノール90mlの混液中に溶解し室温で30分間放置する。エーテルを留去後残渣に少量の水を加えエーテルで洗浄する。活性炭で処理後塩酸でpHに調整し、エーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後残渣を留去し2-メチル-2-(6-(4-イソプロピルフェノキシ)-3-ピリジル)マロン酸14.4gを得る。本品を80°C水浴上で30分間加熱後希炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解しエーテルで洗浄する。塩酸でpHに調整後エーテルで抽出し抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去

すると油状物/0.8gが得られる。シクロヘキサ
ン/ヘキサンより結晶化し、さらにエーテル/ヘ
キサンより再結晶するとmp77~78°Cの結晶と
して2-(6-(4-イソプロピルフェニルオキシ)
-3-ピリジル)プロピオン酸0.5gが得られる。

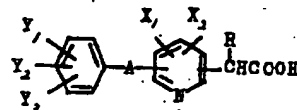
実施例2

ジエテル(2-ノルメチル-2-(6-クロロ-3
-ピリジル)マロネート)0.7g、フェノール
2.0g、炭酸カリウム粉末0.5gおよび酸化銅
二量の0.7gをピリリン40mlに懸濁し、かきま
ぜながら160°Cで16時間反応させる。冷却後
ろ過し、残渣をベンゼンで洗浄し残渣およびベン
ゼン洗液を合し、溶液を留去する。残渣にベンゼ
ンを加え、10%水酸化ナトリウム水溶液、水、
10%希塩酸および水で順次洗浄し、乾燥後溶液
を留去する。残渣をシリカゲルクロマトに付しベ
ンゼンで溶出、溶液を留去するとジエテル(2-
ノルメチル-2-(6-フェノキシ-3-ピリジル)
マロネート)0.5gを油状物として得る。本品を以
下実施例1と同様に処理すると2-(6-フェノ

キシ-3-ピリジル)プロピオン酸の油状物3.7
gを得る。ヘキサン/エーテルより 晶化および
再結晶をするとmp77~78°Cを示す。

実施例3-79

実施例1または2と同様にして下記の化合物を
得る。なお、Y₁, Y₂およびY₃は例えは4-Clと
はベンゼン環の4位をクロロ基が置換しているこ
とを表わし、同様にX₁およびX₂はピリジン環
上の置換基を表わす。-A-欄においては例えは
2-Oはピリジン環の2位がエーテル結合をしてい
ることを表わす。融点の欄においては例えは
Ca·2H₂Oはカルシウム塩の水和物を表わす。



(以下余白)

実施例 No.	Y ₁	Y ₂	Y ₃	A	X ₁	X ₂	融点 (°C)	融点 注	mp (Cl)
1	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
2	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
3	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
4	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
5	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
6	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
7	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
8	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
9	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
10	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
11	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
12	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
13	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
14	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
15	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
16	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
17	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
18	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
19	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
20	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
21	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
22	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
23	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
24	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
25	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
26	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
27	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
28	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
29	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
30	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
31	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
32	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
33	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
34	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
35	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78

37	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
38	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
39	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
40	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
41	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
42	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
43	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
44	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
45	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
46	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
47	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
48	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
49	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
50	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
51	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
52	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
53	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
54	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
55	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
56	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
57	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
58	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
59	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
60	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
61	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
62	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
63	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
64	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
65	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
66	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
67	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
68	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
69	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
70	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
71	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78
72	H	H	H	2-O	H	H	77-78		mp 77-78

4前記以外の発明者

ネシガシ、ヒシガオカチヨウ
大阪府岸和田市東ヶ丘町808の55
ヒロセ、カフ、
広瀬 豊 己

73	3-Me-ベンゾ	H	6-0	H	H	3	Me	1205~1215
74	2-Me	3-Me	5-Me	2-0	H	4	Me	1255~1268
75	3-Me	4-Me	5-Me	2-0	H	4	Me	126~127d
76	2-Me	3-Me	5-Me	6-0	H	3	Me	128~129
77	2-Me	4-Me	5-Me	6-0	H	3	Me	113~114
78	2-Me	4-Me	6-Me	6-0	H	3	Me	135~136
79	3-Me	4-Me	5-Me	6-0	H	3	Me	135~136

上記表中で用いられる番号は下記の意味を表わす。

Me:メチル基 Met:メトキシ基 Et:エチル基
Ac:アセチル基 An:アニリン基 d:分解点
Ca:カルシウム塩 A:7-ホルミル基 複合体

② NH-C-NH

手続補正書

（意見書に代えて）



昭和50年3月15日

特許庁長官 殿

1事件の表示 昭和50年特許願第 1570 号

2発明の名称

ピリジン誘導体の製造法

3補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4代 理 人

住所 大阪市福島区堂洲5丁目1番4号 住所変更届出済

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(6703) 岩 崎 光

5拒絶理由通知の日付 昭和 年 月 日(発送日)



5補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6補正の内容

(1)明細書ノ1頁5行目と6行目の間に次の文を挿入する。

「該化合物のカルシウム塩/水和物は $\alpha/46 \sim 48^\circ\text{C}$ を示す。」

(2)明細書ノ2頁4行目の「実施例3-79」を「実施例3-83」に訂正する。

本補正書の

(3)明細書ノ3頁の表に実施例79に就いて、第4頁に示す「実施例80-85」を挿入する。

(4)明細書ノ3頁下から5行目と4行目の間に、「Pr:プロピル基 B:ブチル基」を挿入する。

(5)明細書ノ3頁下から3行目と2行目の間に、下記の文を挿入する。

「実施例56-87

実施例ノまたは2と同様に反応処理下記の化合物を得る。

2-(2-フェノキシ-4-ピリジン)プロピオン酸N-オキシド $\alpha/100 \sim 10^\circ\text{C}$ (分解)。



2-[6-(4-クロロフェニル)-3-ピ
リジン]プロピオン酸N-オキシド 甲/8.6~
187℃。

(以下空白)

80	4-1-Pr	H H	6-0	H H	3	M ₀	89~91
81	4-Pr	H H	6-0	H H	3	M ₀	82-83, C ₈ H ₉ O / 48~/50
82	4-1-B _a	H H	6-0	H H	3	M ₀	112~/13
83	4-2-B _a	H H	6-0	H H	3	M ₀	67~71
84	4-B _a	H H	6-0	H H	3	M ₀	C ₈ H ₉ O / 40~/42
85	2-1-B _a	H H	6-0	H H	3	M ₀	C ₈ H ₉ O / 4~/19 (d)

上 頁